



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 21-2022

TIBOLONA 2,5 MG TABLETA

EN PACIENTES QUE NO TOLERAN LOS ESTRÓGENOS
CONJUGADOS Y/O MEDROXIPROGESTERONA ACETATO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales-PNUME)

Lima, abril del 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - UFURM

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Tibolona 2,5 mg comprimido en pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 21-2022. Lima, Perú. Abril 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

TABLA DE CONTENIDO

I.	ANTECEDENTES	3
II.	DATOS DE LA SOLICITUD	3
III.	DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
	<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
	<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	4
	<i>a. Epidemiología</i>	4
	<i>b. Características generales</i>	5
VI.	DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	6
VII.	TRATAMIENTO	7
VIII.	EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	11
IX.	EVIDENCIA EN SEGURIDAD	15
X.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO	25
XI.	ESTATUS REGULATORIO	26
XII.	RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS	27
XIII.	CONCLUSIONES	28

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social del Perú (EsSalud) solicita la inclusión del medicamento Tibolona 2,5 mg comprimido al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Tibolona 2.5 mg comprimido
Institución que lo solicita	Seguro Social de Salud – EsSalud
Indicación específica:	Pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato
Motivo de la solicitud	Vacío Terapéutico

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Tibolona
Formulación propuesta para revisión	Tibolona
Verificación de Registro Sanitario (RS)¹:	12 registros sanitarios
Alternativas de PNUME²	<ul style="list-style-type: none"> - Estradiol 1 mg tableta - Estrógenos conjugados naturales 625mcg (0.625 mg) Tab - Estrógenos conjugados + medroxiprogesterona acetato 625mcg (0.625 mg) + 2.5 mg tab - Medroxiprogesterona acetato 5mg tab

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato, la tibolona será efectivo y seguro en comparación con los progestágenos y estrógenos?

P	pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato
I	Tibolona
C	Estradiol Estrógenos conjugados Estrógenos conjugados + medroxiprogesterona acetato Medroxiprogesterona acetato 5mg tab

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso abril 2022

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso abril 2022.

O	Síntomas vasomotores sangrado no programado (sangrado vaginal y/o manchado) Eventos adversos a largo plazo Síntomas genitales: sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas, Infección vaginal. Hiperplasia endometrial
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta abril 2022.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. La estrategia de búsqueda se detalla en el anexo N° 1:

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

La edad media de la menopausia en el mundo occidental es de 51 años, un punto de referencia útil para aconsejar a las mujeres en la perimenopausia (también llamado transición menopáusica o climaterio). Los sofocos (síntomas vasomotores) son el síntoma menopáusico más común: el 24% de las mujeres de 50 a 54 años de edad reportaron sofocos moderados a severos en estudios de la Women's Health Initiative. Esta prevalencia

³Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

disminuyó rápidamente con la edad, desde el 15% de las mujeres de 55 a 59 años de edad hasta el 6% en el grupo etario de 60 a 69 años de edad y solo el 3% en mujeres >70 años⁴.

b. Características generales

La menopausia es el momento en que ocurre la última menstruación espontánea que marca el término de la vida fértil de la mujer, y se establece como diagnóstico retrospectivamente, cuando ha transcurrido un año. El climaterio es la etapa en la vida de la mujer que se inicia con la declinación de la función ovárica y se prolonga hasta la senectud. Esto conlleva un déficit hormonal con o sin sintomatología y/o riesgos variables, en cuyos casos la terapia hormonal de la menopausia es la mejor opción de reposición esteroidea, si no existe contraindicación⁵.

La menopausia se asocia con una marcada disminución en la producción de estrógenos ováricos. Esto da como resultado concentraciones séricas bajas de estradiol y síntomas vasomotores (sofocos) en la mayoría de las mujeres. El estrógeno es el tratamiento más eficaz disponible para el alivio de los sofocos y también para otros síntomas de la menopausia. Aproximadamente el 50 % de las mujeres finalmente desarrollan síntomas de atrofia vulvovaginal, que incluyen sequedad vaginal y dispareunia, ahora denominados colectivamente: síndrome genitourinario de la menopausia (GSM).

La terapia hormonal para la menopausia (THM) es el término amplio que se usa para describir tanto el uso de estrógenos sin oposición para mujeres que se han sometido a una histerectomía como la terapia combinada de estrógenos y progestágenos para mujeres con un útero intacto que necesitan un progestágeno para prevenir la hiperplasia endometrial asociada a los estrógenos⁶.

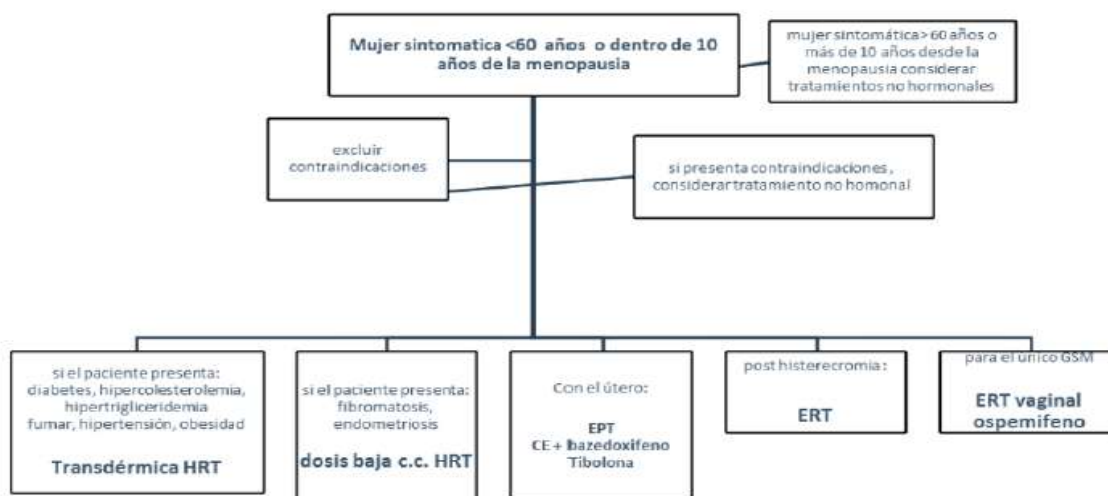
El objetivo principal de MHT es aliviar los sofocos. Otros síntomas asociados con la perimenopausia y la menopausia que responden al estrógeno incluyen trastornos del sueño, labilidad/depresión del estado de ánimo y, en algunos casos, dolores y molestias en las articulaciones. Las mujeres que reciben tratamiento por síntomas de la menopausia, como los sofocos, requieren estrógeno sistémico; las mujeres que reciben tratamiento únicamente por el síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) deben recibir tratamiento con dosis bajas de estrógeno vaginal en lugar de estrógeno sistémico⁶.

⁴ Bedford H. et al. Menopause. Best Practice de BMJ. Agosto 2020.(Consultado en bestpractice.bmj.com el 7 de abril de 2022).

⁵ Parra M, Lagos N, Levancini M, et al. Guía Clínica de Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago - Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. REV CHIL OBSTET GINECOL 2018; 83(5): 527 - 550 Disponible en <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v83n5/0717-7526-rchog-83-05-0527.pdf>

⁶ Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. This topic last updated: Jun 24, 2020. William F Crowley (Ed), UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Consultado el 5 de abril de 2022)

Diagrama de flujo de prescripción de THM en mujeres sintomáticas o Escala de calificación de la menopausia alterado⁷



c.c HRT: combinado continuo del tratamiento hormonal de reemplazo

EPT: Terapia de estrógenos y progestágenos

ERT: Terapia hormonal de la menopausia de estrógenos.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

TIBOLONA

FARMACOCINÉTICA⁸:

Absorción: Rápida y completa.

Metabolismo: se convierte rápidamente en el tracto GI y el hígado en 3 metabolitos activos (3 α -OH-tibolona [estrogénica], 3 β -OH-tibolona [estrogénica] y delta-4-isómero de tibolona [progestágeno/androgénico]).

Vida media de eliminación: 3 α /3 β -OH-tibolona: 6 a 8 horas.

Tiempo hasta el pico: Tibolona y metabolitos activos: 1 a 2 horas.

Excreción: Heces (vía principal; como metabolitos); orina (ruta menor; como metabolitos).

MECANISMOS DE ACCIÓN⁹

Tras la administración oral, tibolona se metaboliza rápidamente en tres componentes, que contribuyen los tres al perfil farmacodinámico. Dos de los metabolitos (3 α -OH-tibolona y 3 β -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero delta 4 de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas. Tibolona sustituye la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

⁷ Parra M, Lagos N, Levancini M, et al. Guía Clínica de Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago - Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. REV CHIL OBSTET GINECOL 2018; 83(5): 527 - 550 Disponible en <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhog/v83n5/0717-7526-rhog-83-05-0527.pdf>

⁸ Tibolona (Lexi-Drugs). Fecha de actualización: 27/03/2022. Disponible en: <https://online.lexi.com>

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Tibolona (Boltin 2.5 mg). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; abril del 2022]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED¹⁰

En el tratamiento hormonal de los síntomas de la menopausia, Dynamed indica:

- Para los síntomas vasomotores
 - Estrógenos
 - la terapia hormonal sistémica con estrógeno solo o en combinación con progestágeno es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (ACOG Nivel A ; AACE Grado A, Nivel 1)
 - Progestágenos
 - los progestágenos se usan principalmente junto con estrógenos para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio en mujeres con útero intacto que reciben terapia de reemplazo de estrógenos
 - la progestina sola no se considera una terapia de primera línea para el tratamiento de los síntomas vasomotores debido a la evidencia limitada que respalda su uso (Nivel B de ACOG)
 - tibolona (no disponible en los Estados Unidos)
 - considerar la tibolona como una alternativa a la terapia hormonal en mujeres con síntomas vasomotores y climatéricos molestos debido a la menopausia y sin contradicciones (Recomendación débil de la Endocrine Society, evidencia de baja calidad)
 - ✓ no recomienda como terapia hormonal (Recomendación fuerte de la Endocrine Society, evidencia de calidad baja)
 - ✓ no recomienda en mujeres con antecedentes de cáncer de mama (Recomendación fuerte de la Endocrine Society, evidencia de baja calidad)

UPTODATE

UpToDate, en el tratamiento hormonal para menopausia, con respecto a la tibolona indica lo siguiente¹¹

La tibolona , es un fármaco que se ha utilizado ampliamente en Europa y otros países durante muchos años para los sofocos, es un esteroide sintético cuyos metabolitos tienen propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas. No está disponible en los Estados Unidos. La tibolona reduce los síntomas vasomotores en comparación con el placebo, pero es menos eficaz que la terapia con estrógenos. También tiene un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea (DMO) y puede tener un efecto modesto para los síntomas de disfunción sexual. Sin embargo, la tibolona aumenta el riesgo de recurrencia en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama y puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 60 años.

¹⁰ DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114698, Menopause; [updated 30/11/2018, consultado el 11/04/2022. Disponible en: <https://www.dynamed>

¹¹ Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. This topic last updated Jun 24, 2020. William F Crowley (Ed), UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Consultado el 5 de abril de 2022).

BESTPRACTICE¹²

AGUDO
Presentación inicial con síntomas vasomotores leves
Primera línea cambios en el estilo de vida
EN CURSO
Mujeres no hysterectomizadas, sofocos de moderados a graves con/sin reducción de la libido
amenorrea >12 meses
Primera línea – régimen continuado combinado
Opciones primarias
estrógenos conjugados/medroxiprogesterona: 0.3/1.5 mg por vía oral una vez al día
○
estradiol/noretisterona transdérmicos: 0.05/0.17 mg en parche dos veces a la semana
Opciones secundarias
medroxiprogesterona: 2.5 mg por vía oral una vez al día
Y
estrógenos conjugados: 0.3 a 1.25 mg oralmente una vez al día
○
estrógenos, esterificados: 0.3 a 1.25 mg oralmente una vez al día
○
estradiol transdérmico:

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

NICE 2019¹³, en la guía clínica del manejo y diagnóstico de la Menopausia con respecto al manejo de los síntomas menopáusicos a corto plazo señala lo siguiente:

- a. En los síntomas vasomotores ofrecer tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) después de evaluar los beneficios y riesgos a corto plazo (hasta 5 años) y a largo plazo. Ofrezca una opción de:
 - estrógeno y progestágeno para mujeres con útero
 - estrógeno solo para mujeres sin útero
- b. En los síntomas psicológicos, considere la TRH para aliviar el mal humor que surge como resultado de la menopausia.

¹² Bedford H. et al. Menopause. Best Practice de BMJ. Actualizado Agosto 2020. (Consultado en bestpractice.bmj.com. Consultado 7 de abril de 2022).

¹³ NICE guideline. Menopause: diagnosis and management. November 2015. Última actualización 05 diciembre 2019. [http://www.nice.org.uk/guidance/ng23] [Consulta: 05/04/2022]

- c. Función sexual alterada, considere la suplementación con testosterona para mujeres menopáusicas con bajo deseo sexual si la TRH sola no es efectiva.
- d. Ofrecer estrógenos vaginales a mujeres con atrofia urogenital (incluidas las que reciben TRH sistémica) y continuar el tratamiento durante el tiempo que sea necesario para aliviar los síntomas.

CANADA (2021)

En la guía clínica de menopausia¹⁴, con respecto al manejo de los síntomas vasomotores recomienda lo siguiente:

- a. Para el manejo de los síntomas vasomotores, la terapia hormonal menopáusica es la opción más efectiva y puede iniciarse de manera segura en mujeres sin contraindicaciones menores de 60 años o menos de 10 años después de la menopausia (alta).
- b. Las opciones para la terapia hormonal menopáusica para los síntomas vasomotores en mujeres con útero incluyen la terapia de estrógeno-progestágeno, un complejo de estrógeno selectivo de tejido o tibolona. El estrógeno solo se puede usar en mujeres que han tenido una histerectomía (alta)

ESPAÑA (2017)¹⁵

Guía de Práctica clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociado a la menopausia y la postmenopausia, ver Tabla 1.

EL ECA de Somunkiran et al., de 2007 incluyó un total de 40 mujeres con menopausia postquirúrgicas y comparó, con un diseño cruzado, el tratamiento con tibolona frente al tratamiento con 17 beta-estradiol durante 6 meses. Ambos tratamientos mostraron mejoras comparables en la disminución de los síntomas vasomotores.	Calidad muy baja
Los diferentes ECA no muestran a corto plazo efectos adversos importantes derivados del empleo de tibolona. Se ha descrito un aumento del riesgo de sangrados irregulares y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad y algunos estudios muestran efectos adversos androgénicos (hirsutismo, piel grasa), pero sin mostrar resultados consistentes	Calidad baja
Un estudio de cohortes mostró un incremento significativo de la incidencia de cáncer de mama en el grupo de mujeres que recibían tibolona (RR 1,45; IC 95% 1,25-1,68)	Calidad muy baja

¹⁴ Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. J Obstet Gynaecol Can. 2021 Oct;43(10):1188-1204.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.08.003. Epub 2021 Aug 11. Erratum in: J Obstet Gynaecol Can. 2022 Feb;44(2):227.

¹⁵ Guía de trabajo de la guía de Práctica clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia. Guía de Práctica clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociado a la menopausia y la postmenopausia. Ministerio de Sanidad, servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía(AETSA); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

La tibolona ha resultado menos eficaz que la THS, a dosis equipotentes para reducir la frecuencia de los síntomas vasomotores en mujeres en etapa de la postmenopausia (2 ECAs, n=545, OR 4,16; IC% 1,50 a 11,58)	Calidad moderada
La presencia de sangrado vaginal irregular fue más frecuente con tibolona que con placebo (7 ECAs; n=7.462; OR 2,75; IC 95% 1,99 - 3,80)	Calidad moderada
La incidencia de sangrado vaginal irregular fue menor con la tibolona que la observada frente TSH (estrógenos junto a gestágenos) (15 ECAs, n=6342; OR 0,32; IC 95% 0,24 A 0,42)	Calidad moderada
Se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 60 años en el seguimiento a largo plazo (un ECA; 3098 mujeres; OR 2,18; IC95% 1,12 a 4,21)	Calidad moderada
No hubo evidencia de diferencias de seguridad a largo plazo entre tibolona y terapia hormonal sustitutiva	Calidad moderada
En cuanto a su seguridad a largo plazo, un ECA con 3098 mujeres con cáncer de mama fue interrumpido prematuramente debido a un aumento del riesgo de recurrencia tumoral (OR1,50; IC95% 1,21 -1,85); Sin embargo, otro ECA se asoció con una reducción del cáncer de mama frente a placebo (OR 0,32; IC 95% 0,13 a 0,79). No se detectó evidencia clara del efecto de la tibolona sobre el cáncer de endometrio con respecto al placebo.	Calidad moderada

En las recomendaciones señala:

DÉBIL	En mujeres en la etapa de la postmenopausia con síntomas vasomotores intensos que afecten su calidad de vida y en las que el tratamiento hormonal con estrógenos no haya sido efectivo o no se tolere, se puede valorar iniciar el tratamiento con tibolona, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de esta intervención
BPC	En las mujeres en las que sea necesario iniciar el tratamiento con tibolona durante la etapa de la postmenopausia, se sugiere administrarla después del primer año de menopausia. Si el tratamiento se inicia antes, aumentan las posibilidades de sangrado vaginal irregular o manchado.

USA (2015)¹⁶

En la guía clínica de la sociedad de endocrinología con respecto al tratamiento de los síntomas de la menopausia con tibolona señala:

¹⁶ Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | ENDO 2015. USA

- a. Para mujeres con síntomas vasomotores (SVM) molestos y síntomas climatéricos y sin contraindicaciones, sugerimos tibolona (en países donde esté disponible) como alternativa a la THM. (2|⊕⊕○○)
- b. Recomendamos no agregar tibolona a otras formas de MHT. (1|⊕⊕○○)
- c. Recomendamos no usar tibolona en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. (1|⊕⊕○○)

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

No se encontró evaluación de tecnología sanitaria que responda a la pregunta de clínica de interés

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

No se encontró estudios sobre el uso de tibolona en pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato. Sin embargo, se encontró una revisión sistemática que compara la eficacia y seguridad de tibolona con estrógenos o terapia hormonal combinada (TH) en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas y un ensayo que compara tibolona y el estradiol, que incluye a pacientes que han utilizado estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato antes de iniciar el estudio.

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Formoso et al. (2016)¹⁷, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la tibolona para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas.

Realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo de Ginecología y Fertilidad (CGF), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE, Embase y PsycINFO (desde el inicio), el Cumulative Index of Nursing and Allied Literature (CINAHL) y Clinicaltrials.gov; hasta el 2015. Incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon tibolona versus placebo, estrógenos o terapia hormonal combinada (TH) en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas. En la revisión incluyeron 46 ECA (19 976 mujeres).

La mayoría de los ECA evaluaron la tibolona para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. Algunos tenían otros objetivos, como la evaluación de los patrones de sangrado, la seguridad endometrial, la salud ósea, la sexualidad y la seguridad en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Tibolona versus estrógenos

Dos ECA (Gupta 2013; Mendoza 2002) compararon tibolona versus estrógenos e informaron datos sobre tres resultados (síntomas vasomotores, sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas, insomnio).

En los síntomas vasomotores, no encontraron una diferencia significativa entre los grupos (OR 1,23; IC del 95 %: 0,35 a 4,34; dos ECA; n = 108; I² = 0 %; pruebas de calidad baja). Ver figura 1.

¹⁷ Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3. PMID: 27733017; PMCID: PMC6458045.

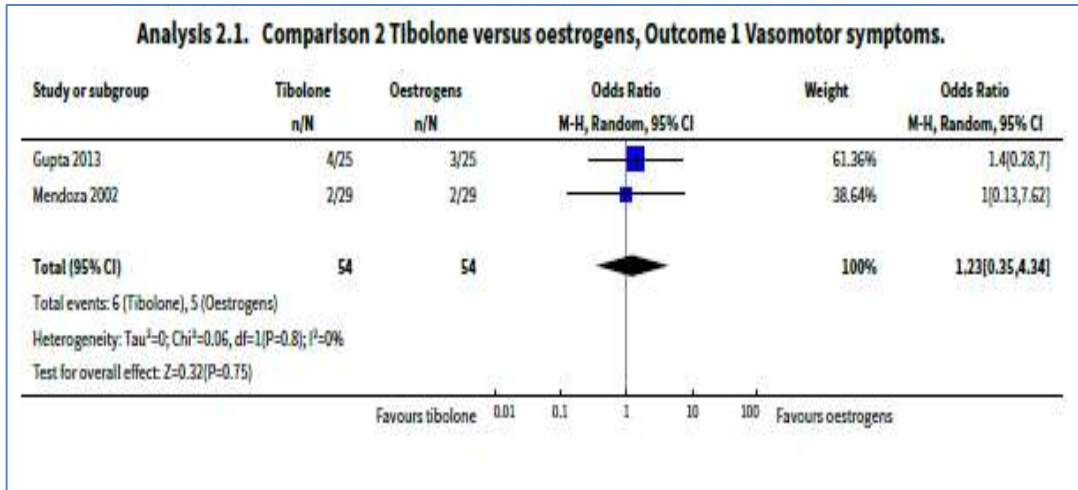


Fig. 1 Comparación de tibolona versus estrógenos, Resultado: Síntomas vasomotores.

En los síntomas genitales (sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas), no encontraron evidencia de una diferencia entre los grupos (OR 0,32, IC95 %: 0,01 a 8,25; un ECA; n = 50), aunque la estimación fue tan imprecisa que no proporcionó información alguna. Ver Figura 2

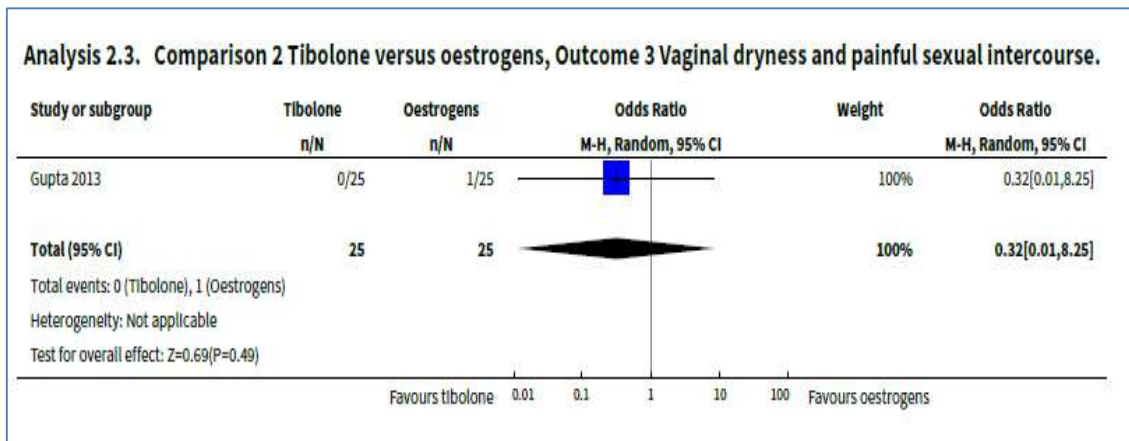


Fig.2. Comparación de tibolona versus estrógenos, Resultado: Sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas.

Tibolona versus TH combinada

En los síntomas vasomotores, un total de nueve ECA (n = 1336) informaron datos utilizables sobre este resultado. Los resultados sugirieron una pequeña desventaja de la tibolona en comparación con la TH combinada, con una estimación agrupada de la DME de 0,17 (IC del 95%: 0,06 a 0,28; I² = 67%; evidencia de calidad moderada). Los estudios de interés ((Kokcu 2007, Wu 2001, Ziaei 2010), son estudios de baja calidad, como se muestra en la siguiente tabla

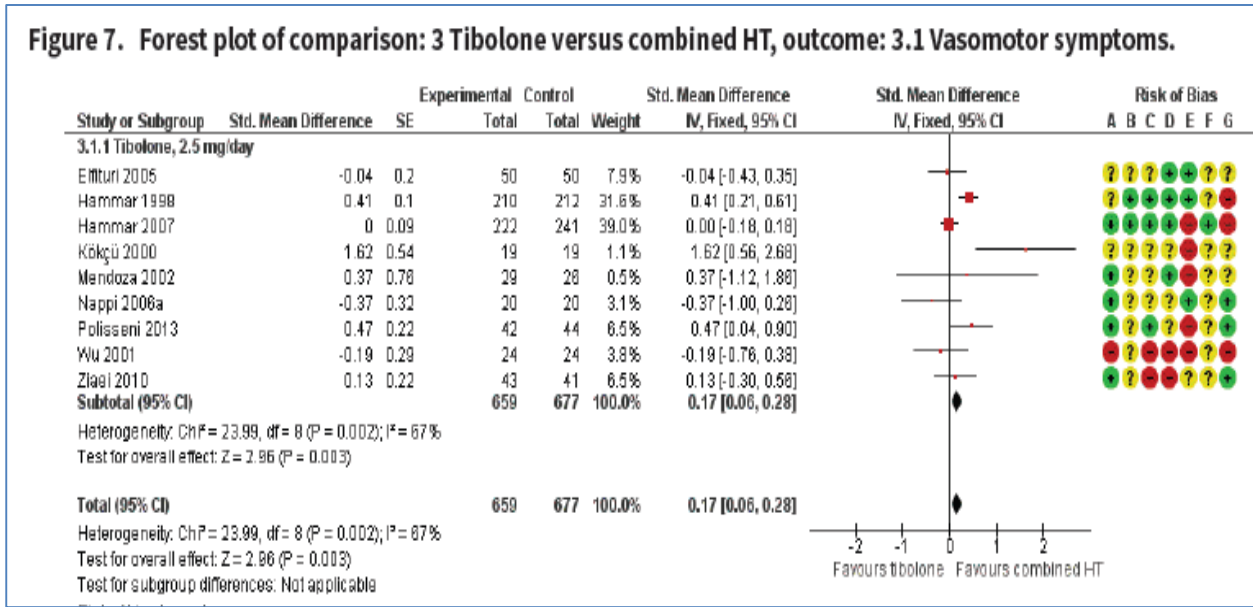


Figura 3. Comparación de tibolona versus TH combinado, resultado: Síntomas vasomotores.

En los síntomas genitales (sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas), la evidencia a valor nominal sugirió poca o ninguna diferencia entre la tibolona y la TH combinada en relación con la sequedad vaginal (DME 0,02; IC del 95%: -0,12 a 0,17; siete ECA; n = 1098; evidencia de calidad moderada). Los estudios de interés (Huber 2002, Kokcu 2000, Uygur 2005, Ziaei 2010), tampoco encontraron diferencia significativa, como se muestra en la siguiente figura:

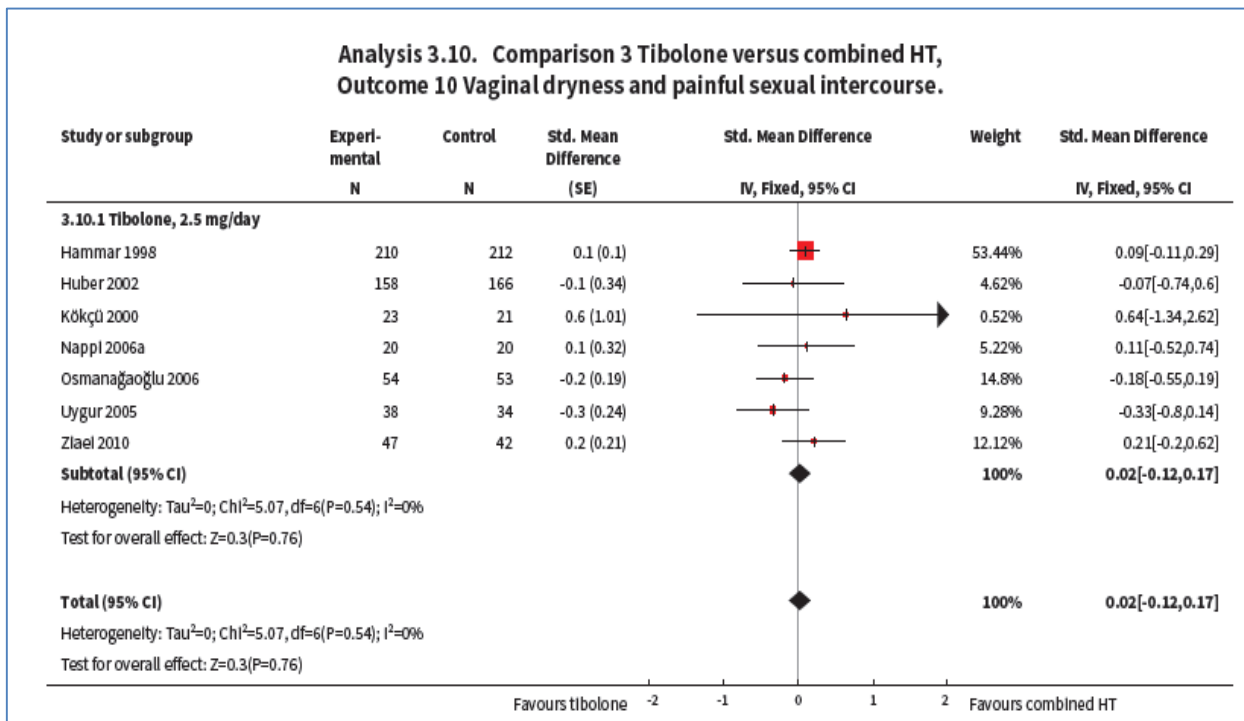


Fig. 4. Comparación de tibolona versus TH combinada, Resultado: Sequedad vaginal y relaciones sexuales dolorosas.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Somunkiran A. et al (2007)¹⁸, realizaron estudio aleatorizado, simple ciego, cruzado en mujeres con menopausia quirúrgica con el objetivo de comparar la efectividad de la tibolona y el 17beta-estradiol sobre los síntomas del climaterio. Un total de cuarenta mujeres menopáusicas quirúrgicamente fueron divididas aleatoriamente en dos grupos. El grupo A recibió tratamiento con tibolona durante 6 meses, mientras que el grupo B recibió 17beta-estradiol. Después de un período de lavado de 3 semanas, los protocolos de tratamiento se cambiaron por otros 6 meses. Los síntomas climatéricos se evaluaron con la Escala Climatérica de Greene al inicio del estudio, durante el lavado y después de los tratamientos. La Escala Climatérica de Greene mide un total de 21 síntomas. Los síntomas evaluados fueron somáticos, vasomotores, disfunción sexual. Se excluyeron a todas las mujeres que presentaban trastornos hipertensivos (TA sistólica > 170 mmHg y/o PA diastólica > 105 mmHg), enfermedad hepática activa, trastornos cerebrovasculares o tromboembólicos, diabetes mellitus, trastornos tiroideos, cualquier neoplasia maligna y enfermedad crónica que pueda afectar la calidad de vida.

La Tabla 2 muestra las puntuaciones medias de los 21 ítems de la Escala Climatérica de Greene al inicio del estudio y los cambios de las puntuaciones desde el inicio según el tratamiento y la eficacia de la tibolona y el 17-estradiol. Los datos indican que tanto el 17-estradiol como la tibolona mejoraron significativamente las palpitaciones, el nerviosismo, los trastornos del sueño, la excitabilidad, la concentración, el cansancio, la pérdida de interés en la mayoría de las cosas, la sensación de infelicidad o angustia, los ataques de llanto, la irritabilidad, las partes del cuerpo que se sienten entumecidas o con hormigueo, dolores musculares y articulares, sofocos, sudores nocturnos y libido con respecto al basal. Sin embargo, con respecto a la mejora del nerviosismo, los trastornos del sueño, la concentración, el cansancio, la pérdida de interés en la mayoría de las cosas, sentirse infeliz o angustiado, los ataques de llanto y la libido, observaron una mejoría significativa en los parámetros anteriores durante uso de tibolona con respecto al 17 -estradiol. Además, los dolores de cabeza mejoraron significativamente durante el uso de tibolona en comparación con el 17-estradiol.

Table 2
Mean score of the 21 items of the Greene Climacteric Scale during the treatment with tibolone and 17β-estradiol

Symptom	Baseline	Tibolone	17β-Estradiol	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b	<i>p</i> ^c
Heart beating quickly or strong	0.30	0.08	0.08	.05	.01	NS
Feeling tense or nervous	0.65	0.08	0.22	.001	.001	.05
Difficulty in sleeping	0.62	0.13	0.32	.001	.001	.05
Excitable	0.20	0.00	0.00	.05	.05	NS
Attacks of panic	0.00	0.00	0.00	NS	NS	NS
Difficulty in concentrating	0.40	0.10	0.25	.001	.05	.05
Feeling tired or lacking in energy	0.72	0.10	0.35	.001	.01	.01
Loss of interest in most things	0.47	0.05	0.30	.001	.01	.01
Feeling unhappy or distressed	0.45	0.05	0.27	.001	.01	.01
Crying spells	0.45	0.05	0.25	.001	.05	.05
Irritability	0.18	0.00	0.08	.05	.05	NS
Feeling dizzy or faint	0.00	0.00	0.00	NS	NS	NS
Pressure or tightness in head or body	0.00	0.00	0.00	NS	NS	NS
Parts of body feel numb or tingling	0.20	0.00	0.00	.05	.05	NS
Headaches	0.35	0.00	0.33	.01	NS	.01
Muscle and joint pains	0.42	0.00	0.10	.001	.001	NS
Loss of interest in hands or feet	0.00	0.00	0.00	NS	NS	NS
Breathing difficulties	0.00	0.00	0.00	NS	NS	NS
Hot flushes	1.95	0.18	0.23	.001	.001	NS
Sweating at night	1.90	0.15	0.23	.001	.001	NS
Loss of interest in sex	1.45	0.00	0.92	.001	.001	.000

^a Tibolone vs. baseline.

^b 17β-Estradiol vs. baseline.

^c Tibolone vs. 17β-estradiol.

¹⁸ Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas*. 2007 Jan 20;56(1):61-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.004. Epub 2006 Jul 10. PMID: 16831525.

Las puntuaciones de las diversas subescalas (psicológica, somática, vasomotora y sexual) al inicio y después de los tratamientos se presentan en la Tabla 3. En comparación con el inicio, todas las subpuntuaciones mejoraron en ambos grupos durante el tratamiento, sin embargo, el tratamiento con tibolona produjo mejoras significativamente mayores en todas las subpuntuaciones, excepto en la subpuntuación vasomotora, que fueron similares en ambos grupos, en comparación con el estrógeno.

	Baseline	Tibolone	17 β -Estradiol	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b	<i>p</i> ^c
Psychological cluster [11]	4.44 \pm 2.58	0.64 \pm 0.86	2.12 \pm 1.71	.000	.000	.000
Anxiety subcluster [6]	2.17 \pm 1.75	0.39 \pm 0.58	0.87 \pm 1.01	.000	.000	.002
Depression subcluster [5]	2.27 \pm 1.96	0.25 \pm 0.70	1.25 \pm 1.53	.000	.001	.000
Somatic cluster [7]	0.97 \pm 1.27	0	0.43 \pm 0.71	.000	.000	.002
Vasomotor cluster [2]	3.85 \pm 1.67	0.33 \pm 0.69	0.46 \pm 0.81	.000	.000	NS
Sexual interest [1]	1.45 \pm 0.74	0	0.92 \pm 0.57	.000	.000	.000
Total score [21]	10.71 \pm 3.35	0.97 \pm 1.08	3.93 \pm 2.48	.000	.000	.000

^a Tibolone vs. baseline.
^b 17 β -Estradiol vs. baseline.
^c Tibolone vs. 17 β -estradiol.
 * Number of items of the cluster in parentheses.

Después de la GCS, ninguno de los parámetros fue estadísticamente significativo entre el inicio y después del lavado.

Dos mujeres en el grupo de tibolona/estrógeno (grupo A) se retiraron debido a un cambio de empleo, mientras tomaban píldoras de estrógeno. Su última GCS se realizó mediante llamadas telefónicas. Aparte de estos dos, todos los sujetos cumplieron y completaron el estudio.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Formoso et al. (2016)¹⁹, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la seguridad de la tibolona para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas. Incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon tibolona versus estrógenos o terapia hormonal combinada (TH) en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas

Tibolona versus TH combinada

En el sangrado no programado, la tibolona se asoció con menos eventos importantes que la TH combinada (OR 0,32; IC del 95 %: 0,24 a 0,41; 16 ECA; n = 6438; I² = 72 %; evidencia de baja calidad).

En el cáncer endometrial, un total de cinco ECA informó este resultado. Ocurrieron pocos eventos (dos casos en los brazos de tibolona versus uno en los brazos de TH combinada en tres ensayos), y los investigadores no proporcionaron evidencia de una diferencia entre los

¹⁹ Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3. PMID: 27733017; PMCID: PMC6458045.

grupos (OR 1,47, IC del 95%: 0,23 a 9,33; cinco ECA; n = 3689; $I^2 = 0\%$; evidencia de calidad muy baja). Ver figura 5.

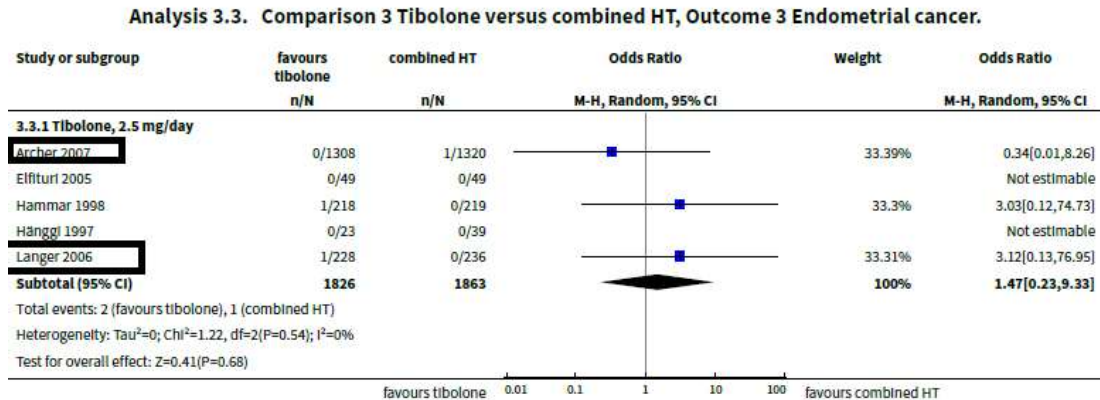


Figura 5. Comparación, Tibolona versus TH combinada, Resultado: Cáncer de endometrio

En el cáncer de mama, un total de cinco ECA (n = 4835) incluyeron mujeres sin antecedentes de cáncer de mama y reportaron pocos eventos (17 casos en los brazos de tibolona frente a 10 en los brazos de TH combinada), y los investigadores no proporcionaron evidencia de una diferencia entre los grupos (OR 1,69, IC del 95 %: 0,78 a 3,67;; $I^2 = 0\%$; muy bajo -calidad de la evidencia). Ver figura 6.

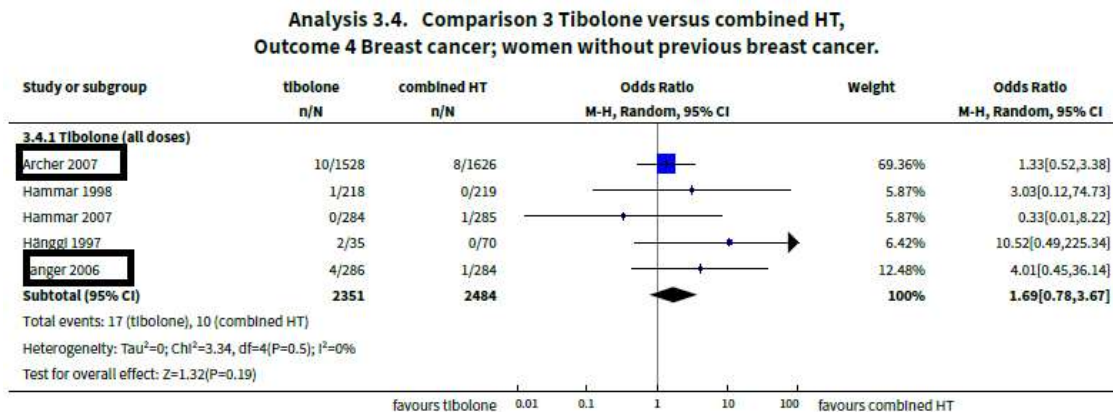


Fig.6. Comparación de tibolona versus TH combinada, Resultado: Cáncer de mama; mujeres sin cáncer de mama previo.

En los Eventos tromboembólicos venosos, un total de cuatro ECA (n = 4529), informaron pocos eventos (un caso de embolia pulmonar en los brazos de tibolona y dos casos de embolia pulmonar y tres de trombosis venosa profunda en los brazos de TH combinada), observándose que no existe diferencia entre los grupos (OR 0,44, IC del 95 %: 0,09 a 2,14); $I^2 = 0\%$; evidencia de muy baja calidad). Ver figura 7.

Analysis 3.5. Comparison 3 Tibolone versus combined HT, Outcome 5 Venous thromboembolic events (clinical evaluation).

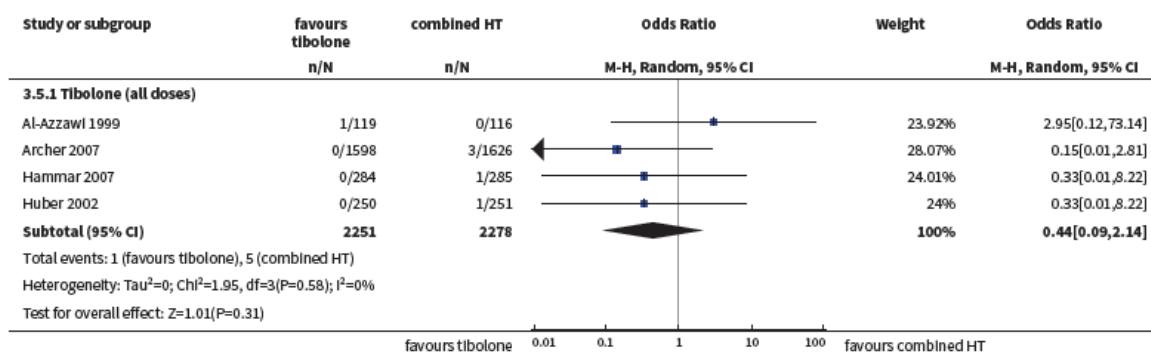


Fig.7. Comparación, Tibolona versus TH combinada, Resultado: Eventos tromboembólicos venosos (evaluación clínica).

Eventos cardiovasculares, un total de dos ECA (n = 3794), informando pocos eventos (siete en los brazos de tibolona frente a 11 en los brazos de TH combinada), y los resultados no mostraron evidencia de diferencia entre los grupos (OR 0,63, IC del 95 %: 0,24 a 1,66; I² = 0 %; evidencia de muy baja calidad). La edad media de las mujeres en estos ECA fue menor de 60 años. Ver figura 8.

Analysis 3.6. Comparison 3 Tibolone versus combined HT, Outcome 6 Cardiovascular events; all women's mean age below 60 years. No data available on different doses.

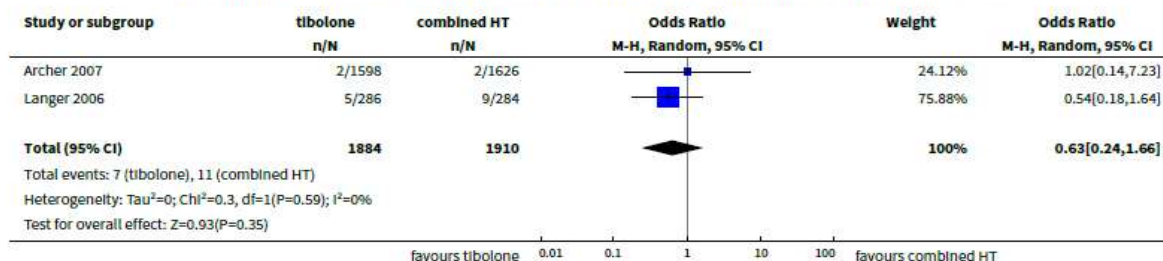


Fig.8. Comparación, Tibolona versus TH combinada, Resultado: Eventos cardiovasculares; todas las mujeres con edad media inferior a 60 años. No hay datos disponibles sobre las diferentes dosis.

En los eventos cerebrovasculares, un total de cuatro ECA (n = 4562), informaron pocos eventos (dos casos en los brazos de tibolona frente a cuatro casos en los brazos de TH combinada), y los datos no muestran evidencia de una diferencia entre los grupos (OR agrupado 0,76, IC del 95 %: 0,16 a 3,66; I² = 0%; evidencia de calidad muy baja). La edad media de las mujeres en estos ECA fue menor de 60 años. Ver figura 9.

Analysis 3.7. Comparison 3 Tibolone versus combined HT, Outcome 7 Cerebrovascular events; women's mean age below 60 years.

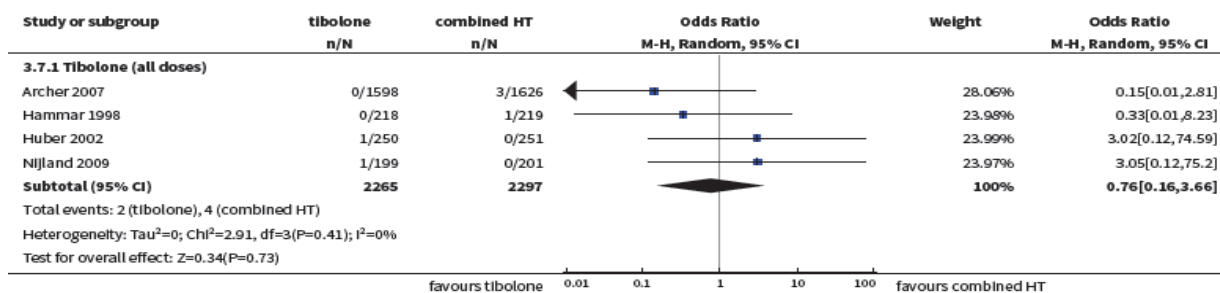


Fig.9. Comparación, Tibolona versus TH combinada, Resultado: Eventos cerebrovasculares; Edad media de las mujeres menor a 60 años.

En la Hiperplasia endometrial, un total de cinco ECA (n = 2846) han informado pocos eventos (cero casos en los brazos de tibolona frente a tres casos en el brazo de TH combinado) y ninguna evidencia de una diferencia entre los grupos (OR 0,35, IC del 95 %: 0,05 a 2,21; cinco ECA; n = 2846; I² = 0 %). Ver figura 10

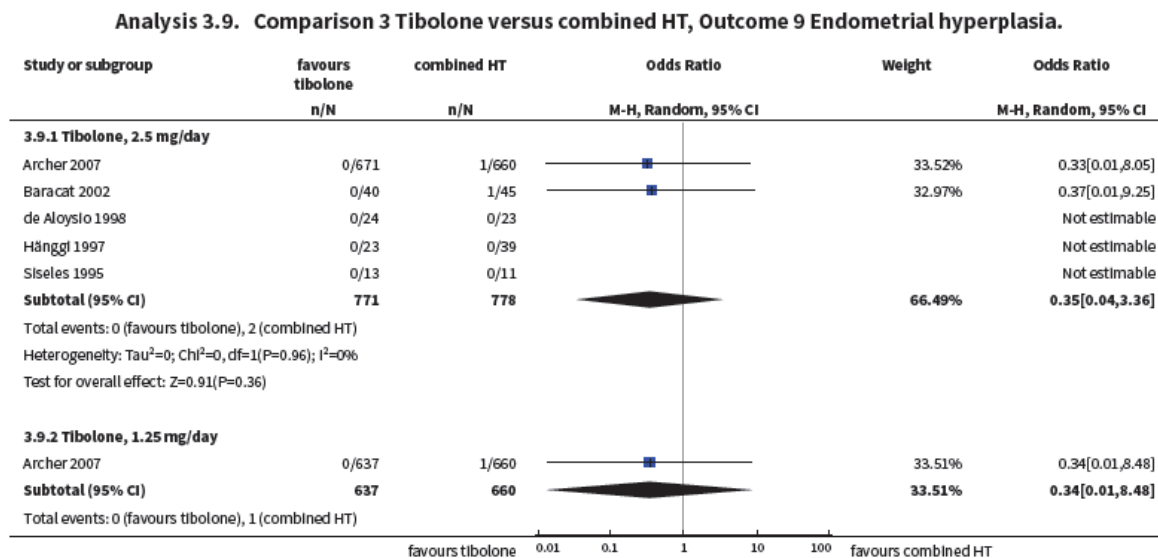


Fig.10. Comparación, Tibolona versus TH combinada, Resultado:Hiperplasia endometrial

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Paolomba et al (2003)²⁰,

Paolomba et al realizaron un ensayo clínico prospectivo, no randomizado de tibolona controlado con placebo en una población tratada con varios regímenes de terapia de reemplazo hormonal (TRH) con el objetivo de evaluar la incidencia de síntomas mamarios y detectar las variaciones en la sintomatología mamaria después del cambio de TRH a la administración de tibolona. A cada mujer entregaron un cuestionario para detectar sintomatología mamaria. La sensibilidad mamaria y la mastalgia se evaluaron mediante una escala analógica visual (VAS). De acuerdo con la elección de cada mujer con síntomas mamarios, la TRH se cambió a tibolona 2,5 mg/día por vía oral o carbonato de calcio 1 tableta/día (grupo placebo). La duración del tratamiento fue de 12 meses. A los 6 y 12 meses se reevaluó la sintomatología mamaria. Otros criterios de inscripción fueron una mamografía negativa realizada al menos 1 año antes del estudio, antecedentes familiares negativos de cáncer de mama, edad entre 48 y 68 años, ausencia de contraindicaciones para la TRH.

²⁰ Palomba S, Di Carlo C, Morelli M, Russo T, Noia R, Nappi C, Mastrantonio P, Zullo F. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2003 Aug 20;45(4):267-73. doi: 10.1016/s0378-5122(03)00153-1. PMID: 12927313.

Entre las 600 mujeres evaluadas, 64 (10,7 %) informaron síntomas mamarios. El porcentaje de pacientes con sintomatología mamaria según el régimen de TRH utilizado se muestra en la tabla 4.

Tabla 4.

HRT used in 600 ambulatory women consecutively screened for breast symptomatology and in 64 women referring breast symptoms

HRT regimen used	Total women screened (%) ^a	Women with breast symptoms (%) ^a
Transdermal sc-HRT with E ₂ at the dose of 50 µg/day plus MPA at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	259 (43.2)	26 (10.0)
Transdermal cc-HRT with E ₂ at the dose of 50 µg/day plus MPA at the dose of 5 mg/day	40 (6.6)	5 (12.5)
Oral sc-HRT with CEE at the dose of 0.625 mg/day plus MPA at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	19 (3.2)	2 (10.5)
Oral cc-HRT with CEE at the dose of 0.625 mg/day plus MPA at the dose of 5 mg/day	15 (2.5)	1 (6.7)
Oral sc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 1 mg/day for 12 days/cycle	28 (4.7)	6 (21.4)
Oral cc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 1 mg/day	61 (10.2)	8 (13.1)
Oral cc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 0.5 mg/day	57 (9.5)	7 (12.3)
Oral sc-HRT with E ₂ valerate at the dose of 2 mg/day plus LNG at the dose of 75 µg/day for 12 days/cycle	31 (5.1)	3 (9.7)
Oral sc-HRT with E ₂ valerate at the dose of 2 mg/day plus DHG at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	36 (6.0)	4 (11.1)
Tibolone 2.5 mg/day	54 (9.1)	2 (3.7)

^a Percentage of women referring breast symptoms for each specific HRT regimen group; sc-HRT, sequential continuous HRT; E₂, 17β-estradiol; MPA, medroxyprogesterone acetate; CEE, conjugated equine estrogens; cc-HRT, combined continuous HRT; NETA, norethisterone acetate; LNG, levonorgestrel; DHG, dihydrogestone acetate.

Tres mujeres no completaron el estudio y no están incluidas en los resultados. Las causas de abstinencia fueron episodios de manchado en dos casos (uno en el grupo tibolona y otro en el grupo placebo)

En la Tabla 5 se muestran los diferentes regímenes de TRH utilizados antes de la administración de tibolona y placebo.

Tabla 5.

HRT regimens used before tibolone and placebo administration

HRT regimen used	Tibolone (n = 31, %) ^a	Placebo (n = 30, %) ^a
Transdermal sc-HRT with E ₂ at the dose of 50 µg/day plus MPA at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	12 (38.7)	11 (36.7)
Transdermal cc-HRT with E ₂ at the dose of 50 µg/day plus MPA at the dose of 5 mg/day	2 (6.4)	3 (10.0)
Oral sc-HRT with CEE at the dose of 0.625 mg/day plus MPA at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	–	2 (6.7)
Oral cc-HRT with CEE at the dose of 0.625 mg/day plus MPA at the dose of 5 mg/day	–	1 (3.3)
Oral sc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 1 mg/day for 12 days/cycle	4 (12.9)	2 (6.7)
Oral cc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 1 mg/day	5 (16.1)	3 (10.0)
Oral cc-HRT with micronised E ₂ at the dose of 2 mg/day plus NETA at the dose of 0.5 mg/day	3 (9.7)	4 (13.3)
Oral sc-HRT with E ₂ valerate at the dose of 2 mg/day plus LNG at the dose of 75 µg/day for 12 days/cycle	2 (6.4)	1 (3.3)
Oral sc-HRT with E ₂ valerate at the dose of 2 mg/day plus DHG at the dose of 10 mg/day for 12 days/cycle	3 (9.7)	1 (3.3)
Tibolone 2.5 mg/day	–	2 (6.7)

^a Percentage of women referring breast symptoms for each specific HRT regimen group; sc-HRT, sequential continuous HRT; E₂, 17β-estradiol; MPA, medroxyprogesterone acetate; CEE, conjugated equine estrogens; cc-HRT, combined continuous HRT; NETA, norethisterone acetate; LNG, levonorgestrel; DHG, dihydrogestone acetate.

No se observaron otros efectos secundarios relevantes durante el estudio. La puntuación media de la VAS para la sensibilidad mamaria al comienzo del estudio fue de 7,99 +/- 1,5 y de 7,49 +/- 1,3 para los grupos de tibolona y placebo (fig. 11). Después de 6 y 12 meses de tratamiento, la puntuación media de la VAS disminuyó significativamente (PB/0,05) en

comparación con el valor basal en el grupo de tibolona (4,79+/- 1,1 y 4,59 +/- 1,1, media +/- DE, después de 6 y 12 meses respectivamente y en el grupo placebo (4,19+/- 0,9 y 3,89 +/- 0,8, media +/- D.E., a los 6 y 12 meses, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos a los 6 y 12 meses de tratamiento (figura 11).

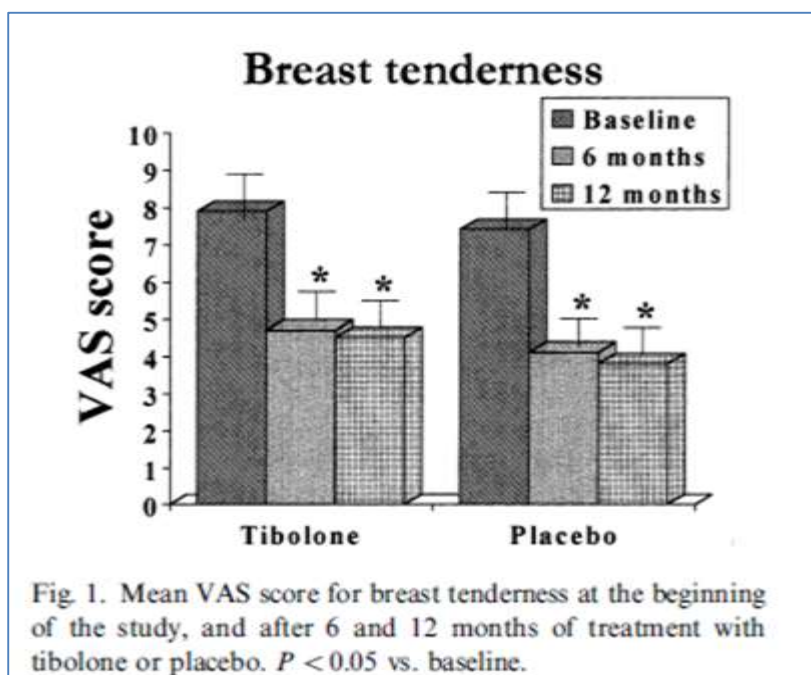


Fig. 11. La puntuación media de la VAS para la sensibilidad mamaria

La puntuación media de la VAS para mastalgia al inicio del estudio fue de 6,19 +/-1,2 y de 5,79 +/-1,1 para los grupos de tibolona y placebo (figura 12). Después de 6 y 12 meses de tratamiento, la puntuación media de la VAS disminuyó significativamente (PB/0,05) en comparación con el valor basal en el grupo de tibolona (3,09 +/-0,9 y 2,99 +/-0,9, media +/- DE, después de 6 y 12 meses, respectivamente) y en grupo placebo (2,79 +/-0,8 y 2,79 +/-0,9, media +/-D.E., a los 6 y 12 meses, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a los 6 y 12 meses de tratamiento (figura 12). Solo en una mujer tratada con tibolona no se observaron mejorías en los síntomas mamarios.

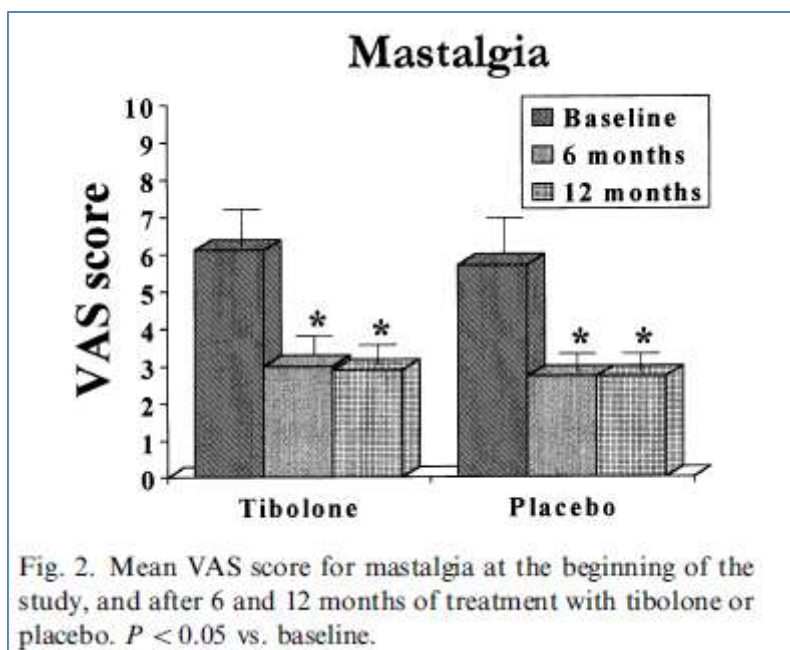


Fig. 12. La puntuación media de la VAS para mastalgia

En cada grupo, no se observó una mejora significativa en la puntuación VAS para la sensibilidad mamaria y la mastalgia entre el 6° y el 12° mes de tratamiento (Figuras. 11 y 12).

c. SUMARIOS

(UPTODATE)²¹

Los efectos vasculares, mamarios y endometriales de la tibolona incluyen los siguientes:

- Accidente cerebrovascular : el ensayo de intervención a largo plazo sobre fracturas con tibolona (LIFT, por sus siglas en inglés), que fue diseñado para determinar el efecto de la tibolona en el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas ($n = 4538$, promedio de 68 años), se interrumpió antes de tiempo debido a un exceso de riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben tibolona en comparación con placebo (riesgo relativo [RR] 2,2). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el riesgo de cardiopatía coronaria o TEV entre los dos grupos.
- Densidad mamográfica: la tibolona no parece aumentar la densidad mamográfica o la frecuencia de mamografías anormales que requieren seguimiento.
- Riesgo de cáncer de mama: en un metanálisis de cuatro ensayos de tibolona (un total de 5500 mujeres sin antecedentes de cáncer de mama), no se observó un exceso de riesgo de cáncer de mama.

²¹ Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. This topic last updated: Jun 24, 2020. William F Crowley (Ed), UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Consultado el 5 de abril de 2022)

- Riesgo de recurrencia del cáncer de mama: en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, el uso de tibolona parece estar asociado con un mayor riesgo. La Intervención Livial tras el Cáncer de Mama; El ensayo Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints (LIBERATE) incluyó a 3148 supervivientes de cáncer de mama con síntomas vasomotores asignados a recibir tibolona 2,5 mg/día o placebo. Después de un seguimiento promedio de tres años, 237 de 1556 mujeres que tomaron tibolona (15%) tuvieron una recurrencia del cáncer de mama, en comparación con 138 de 1213 (11,4 por ciento) en el grupo de placebo (cociente de riesgo [HR] 1,40, IC 95 % 1.16-1.79). Según estos datos, la tibolona no debe usarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.
- Sangrado vaginal/hiperplasia endometrial: mientras que algunas mujeres tienen sangrado vaginal con tibolona, la tasa de sangrado no programado es más baja que con la THM y muchas desarrollan amenorrea. En el ensayo LIFT, se produjo sangrado vaginal en casi el 10 % de las mujeres que tomaban tibolona, significativamente más que el 3 % que tomaba placebo. Sin embargo en el estudio (THEBES), la tibolona tuvo un mejor perfil de sangrado que la terapia continua combinada de estrógeno y progestágeno; la amenorrea se informó con mayor frecuencia en el grupo de tibolona (71 a 78 %) que en el grupo de terapia hormonal (45 %). En el mismo ensayo, la tibolona no se asoció con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial.

PRESCRIBIR

Tibolona: accidente cerebrovasculares²²

Con respecto a la asociación de tibolona y accidente cerebrovascular el 2005 realizaron un ensayo clínico aleatorizado de tibolona frente a placebo en la prevención de la osteoporosis después de un seguimiento de aproximadamente 2,4 años, mostró un exceso de accidentes cerebrovasculares de tibolona, ocurriendo 4,26 accidentes cerebrovasculares por 1000 años-mujer en el grupo de tibolona, frente a 1,64 en el grupo de placebo ($p = 0,01$)

Para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, la tibolona no tiene una ventaja demostrada sobre las combinaciones de estrógenos y progestágenos, ni en términos de eficacia ni en términos de efectos adversos oncológicos o cerebrovasculares. A principios de 2006, no está justificado exponer a las mujeres a la tibolona.

Tibolona: cáncer de mama²³,

Con respecto a la asociación de tibolona cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama, una cohorte mostró un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama asociado con tomar tibolona. Asimismo, en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, un ensayo versus placebo mostró un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama con tibolona. Un ensayo a la mitad de la dosis versus placebo no mostró un riesgo excesivo de cáncer de mama, pero detuvieron el estudio, debido a un riesgo excesivo de accidente cerebrovascular

El 2010, evaluaron el riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con tibolona, para lo cual realizaron un cohorte (Million Women Study) en mujeres posmenopáusicas de

²² Prescrire Rédaction "tibolone - accidents cérébrovasculaires". *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 25

²³ Prescrire Rédaction "tibolone - cáncer de seno". *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (320) : 432

promedio de 50 a 64 años, durante 2,6 años; el 6% de las usuarias de tratamientos hormonales para la menopausia tomaban tibolona. En las mujeres tratadas con tibolona, el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama invasivo pareció multiplicarse por aproximadamente 1,5 en comparación con las mujeres sin terapia de reemplazo (riesgo relativo (RR): 1,45; intervalo de confianza (IC) al 95 %: 1,25 a 1,68).

Un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico (Liberate) comparó 2,5 mg por día de tibolona versus placebo en términos de recurrencia del cáncer de mama, para lo cual incluyó a 3.148 mujeres de 53 años de promedio con antecedentes de cáncer de mama operadas, la mayoría de las cuales fueron tratadas con el antiestrógeno tamoxifeno: después de una mediana de seguimiento de 3,1 años, demostraron un aumento estadísticamente significativo en el número de recurrencias de cáncer de mama en el grupo de tibolona, es decir, 237 recurrencias de cáncer de mama en el grupo de tibolona frente a 165 en el grupo de placebo (RR: 1,4; IC 95 %: 1.1-1.7).

Un ensayo aleatorizado doble ciego (Lift) comparó tibolona versus placebo en la prevención de fracturas en 4538 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de 60 a 85 años, a una dosis diaria de tibolona a la mitad (1,25 mg) de la autorización de comercialización (2,5 mg). Este ensayo se interrumpió debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo de tibolona después de una mediana de duración del tratamiento de 3 años (RR: 2,19; IC del 95 %: 1,14 - 4,23; p = 0,02).

La incidencia de cáncer de mama invasivo fue menor en el grupo de tibolona: 6 casos (0,9 por 1.000 años-paciente) frente a 19 casos (2,8 por 1.000 años-paciente) (RR: 0,32; 95%; 0,13-0,80; p=0,02). Estos resultados no son tranquilizadores dada la baja dosis evaluada.

En la práctica. En mujeres posmenopáusicas, los datos de tibolona en dosis regulares muestran un mayor riesgo de cáncer de mama. A una dosis más baja, el riesgo de accidente cerebrovascular condujo a la interrupción de un ensayo clínico. En 2010, consideran no usar tibolona, porque el riesgo es mayor en comparación con el beneficio esperado.

d. CENAFyT²⁴

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el periodo 2010 a la fecha han informado 60 notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas al principio activo tibolona en 36 pacientes; de los cuales los más frecuentes fueron dolor abdominal, cefalea, náuseas, prurito, erupción y hemorragia postmenopáusica.

Tabla 6. Reporte de RAM de tibolona a nivel nacional

Reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Dolor abdominal	4	11.1%
PT: Cefalea	4	11.1%
PT: Náuseas	3	8.3%
PT: Prurito	3	8.3%
PT: Erupción	3	8.3%
PT: Hemorragia postmenopáusica	3	8.3%
PT: Diarrea	2	5.6%
PT: Fármaco ineficaz	2	5.6%
PT: Hiperplasia endometrial	2	5.6%

²⁴ Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID

PT: Malestar	2	5.6%
PT: Somnolencia	2	5.6%
PT: Vómitos	2	5.6%
PT: Peso aumentado	2	5.6%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el periodo 2010 a la fecha han informado 8553 notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas al principio activo tibolona en 5417 pacientes; de los cuales los más frecuentes fueron hemorragia vaginal, cefalea, peso aumentado, prurito, mareo, edema, náuseas, erupción, artralgia y dolor de mama.

Tabla 7. Reporte de RAM de tibolona a nivel internacional

Top Reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Hemorragia vaginal	549	10.1%
PT: Cefalea	401	7.4%
PT: Peso aumentado	390	7.2%
PT: Prurito	265	4.9%
PT: Mareo	227	4.2%
PT: Edema	209	3.9%
PT: Náuseas	190	3.5%
PT: Erupción	168	3.1%
PT: Artralgia	129	2.4%
PT: Dolor de mama	128	2.4%
PT: Dolor abdominal	126	2.3%
PT: Cáncer endometrial	124	2.3%
PT: Hemorragia postmenopáusica	100	1.8%

e. Lexicomp

Reacciones adversas²⁵

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto.

1% a 10%:

Dermatológico: Prurito genital

Endocrino y metabólico: hirsutismo, aumento de peso

Gastrointestinal: dolor abdominal bajo

Genitourinario: frotis de Papanicolaou cervical o vaginal anormal, sensibilidad mamaria, displasia cervical, hiperplasia endometrial, flujo genital, dolor pélvico, flujo vaginal, hemorragia vaginal, candidiasis vulvovaginal.

<1%:

Cardiovasculares: Edema

²⁵ Tibolona (Lexi-Drugs). Fecha de actualización: 27/03/2022. Disponible en: <https://online.lexi.com>

Dermatológico: Acné vulgar, prurito
 Gastrointestinal: Malestar abdominal
 Infección: infección por hongos, micosis vaginal
 Sistema nervioso: dolor en los pezones
 Frecuencia no definida:
 Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico, embolia pulmonar
 Endocrino y metabólico: Disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución del colesterol HDL, disminución del colesterol LDL (disminución de VLDL), disminución del colesterol sérico, disminución de los triglicéridos séricos, disminución de la globulina transportadora de tiroxina, disminución de la T4 total, trastorno del metabolismo de los lípidos
 Genitourinario: hemorragia vaginal anormal
 Hematológicos y oncológicos: Disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales, carcinoma endometrial, neoplasia maligna de mama

 Postcomercialización:
 Dermatológico: dermatitis seborreica, erupción cutánea
 Hepático: pruebas de función hepática anormales
 Sistema nervioso: depresión, mareos, dolor de cabeza, migraña
 Neuromuscular y esquelética: enfermedad musculoesquelética (incluyendo artralgia y mialgia)
 Oftálmica: visión borrosa, alteración visual

IETSI (2019)²⁶

Comunicado de farmacovigilancia (006-2019) consideran a la tibolona de 2.5 mg, como producto farmacéutico de uso no recomendado en EsSalud, debido a que los efectos adversos podrían superar sus beneficios. Los efectos adversos que señalan son: Trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y ovarios. Recomiendan evaluar los antecedentes de los pacientes, para detectar posibles factores predisponente frente a los riesgos descritos.

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis	Costo x mes (S/)	Costo por año (S/)
Tibolona 2.5 mg ²⁷	4.10	01 tableta 2.5 mg cada 24 horas	123	1,476
Medroxiprogesterona 5 mg ²⁸ + estradiol ²⁹ 1 mg	0.41 + 2.20= 2.61 1.98 + 2.20=4.20	01 tab medroxiprogesterona + estradiol cada 24 horas	78.30 - 126	939.6 – 1,512

²⁶ IETSI –EsSalud. Comunicado de seguridad de farmacovigilancia (006-2019). Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/CS006_2019_

²⁷ Precio de observatorio de productos farmacéuticos. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

²⁸ MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2020- enero 2021

²⁹ Precio de observatorio de productos farmacéuticos. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis	Costo x mes (S/)	Costo por año (S/)
Medroxiprogesterona 5 mg ³⁰ + estrógenos ³¹ conjugados 0.625 mg	0.41 + 2.90=3.31 1.98 + 2.90 =4.88	01 tab medroxiprogesterona + estrógenos conjugados 24 horas	99.30-146.40	1,191.6 – 1,756.8

CONSUMO

MINSA³²: No se encontró consumo de tibolona en los establecimientos del MINSA

EsSalud:³³

Medicamento	Consumo anual (2021)
Tibolona 2.5 mg tableta	15.666

XI. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	HEALTH CANADA ³⁴	AEMPS ³⁵
TIBOLONA	Tratamiento a corto plazo de los síntomas vasomotores por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (más de un año después de la menopausia).	Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (más de 1 año), como sofocos, sudoración y alteraciones de la libido o del estado de ánimo. Para todas las mujeres, la decisión de prescribir tibolona deberá fundamentarse en la evaluación de los riesgos generales de la paciente y en particular para las mujeres mayores de 60 años, se considerará el riesgo de accidente vascular cerebral.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³⁶, no se encuentra incluido el medicamento tibolona 2.5 mg en tableta

c. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

³⁰ MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2020- enero 2021

³¹ Precio de observatorio de productos farmacéuticos. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

³² MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2020- enero 2021

³³ IETSI.EsSalud

³⁴ Health Canada. tibolona (Tibella). [En línea]. [abril 2022]. URL disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

³⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Tibolona (Boltin 2.5 mg). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; abril del 2022]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

³⁶ WHO- World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 22th. 2021.

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁷ no se encuentra incluido el medicamento tibolona 2.5 mg en tableta.

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

- La menopausia es el momento en que ocurre la última menstruación espontánea que marca el término de la vida fértil de la mujer, y se establece como diagnóstico retrospectivamente, cuando ha transcurrido un año. Los sofocos (síntomas vasomotores) son el síntoma menopáusico más común considerado en el 24% de las mujeres de 50 a 54 años de edad.
- Las guías y sumarios consideran la tibolona como una alternativa a la terapia hormonal en mujeres con síntomas vasomotores y climatéricos molestos debido a la menopausia. Solo una guía, con recomendación débil consideran valorar como una terapia de inicio a la tibolona para el tratamiento hormonal con estrógenos no haya sido efectivo o no tolere.
- En cuanto a la revisión y análisis de la información sobre la eficacia de tibolona en pacientes que no toleran estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato, no se encontraron estudios que respondiera la pregunta clínica de interés. Sin embargo, se encontró una revisión sistemática que compara la eficacia y seguridad de tibolona con estrógenos o terapia hormonal combinada (THC) en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas y un ensayo que compara tibolona y el estradiol, que incluye a pacientes que han utilizado estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato antes de iniciar el estudio. En la revisión sistemática tibolona fue menos efectiva que la terapia hormonal combinada para reducir los síntomas vasomotores de la menopausia y no hubo diferencia significativa en los síntomas genitales. En el ensayo clínico realizado en mujeres menopáusicas quirúrgicamente, encontraron que la tibolona en comparación a los estrógenos puede mejorar el estado de ánimo, la libido y los síntomas somáticos, sin embargo, no hay diferencia significativa en los síntomas vasomotores.
- En cuanto a seguridad encontramos una revisión sistemática que muestra que la tibolona se asocia con una tasa más baja de hemorragia no programada que la terapia hormonal; sin embargo, en el cáncer endometrial, cáncer de mama, eventos tromboembólicos, cardiovasculares, cerebrovasculares e hiperplasia endometrial no encontraron diferencia significativa. En el ensayo clínico realizado en mujeres menopáusicas quirúrgicamente, encontraron que con la tibolona hubo una reducción significativa de la sintomatología mamaria en comparación con placebo en mujeres posmenopáusicas previamente tratada con varios regímenes de terapia de reemplazo hormonal (TRH)
- Uptodate y Prescrire, en su revisión para determinar el efecto de la tibolona en el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas mostró un exceso de accidentes cerebrovasculares de tibolona frente a placebo. Así mismo señalan que mujeres con antecedentes de cáncer de mama mostró un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama con tibolona.

³⁷ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: abril 2022

- El medicamento tibolona no se encuentra incluido en la 22 lista de medicamento esenciales y en el petitorio nacional de medicamento esenciales.
- El IETSI en su comunicado de farmacovigilancia (006-2019) consideran a la tibolona de 2.5 mg, como producto farmacéutico de uso no recomendado en EsSalud, debido a que los efectos adversos podrían superar sus beneficios.
- Las reacciones adversas más comunes fueron prurito genital, hirsutismo, aumento de peso, dolor abdominal, sensibilidad mamaria, displasia cervical, hiperplasia endometrial, flujo genital, dolor pélvico, flujo vaginal, hemorragia vaginal, candidiasis vulvovaginal.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Tibolona 2,5 mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), en aquellas pacientes que no toleran los estrógenos conjugados y/o medroxiprogesterona acetato.

Anexo N° 1:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	("tibolon*" [All Fields] AND ("menopaus*" [All Fields] OR "postmenopaus*" [All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter])) =296 ((menopaus*) OR (postmenopaus*)) AND ((tibolon*) OR ("hormone replacement therapy")) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, Adult: 19+ years	De los 46 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: Revisión sistemática: Formoso et al (2016) Ensayos clínicos: Somunkiran A. et al.(2007) Paolomba et al (2003)